

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 123/00

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.:

12 o, 22

30 h, 2/36

10

11

21

22

49

Offenlegungsschrift 2029 298

Aktenzeichen: P 20 29 298.2

Anmeldetag: 13. Juni 1970

Offenlegungstag: 23. Dezember 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Aminophenylamidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Farbenfabriken Bayer AG, 5090 Leverkusen

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Wollweber, Hartmud, Dr.; Flucke, Winfried, Dr.; 5600 Wuppertal

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

BEST AVAILABLE COPY

FARBENFABRIKEN BAYER AG

2029298

LEVERKUSEN - Bayerwerk

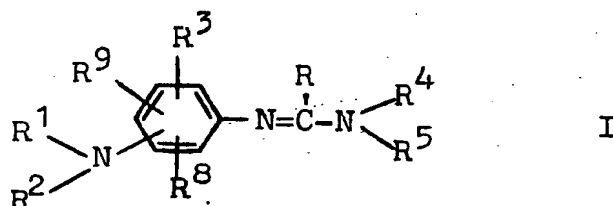
Patent-Abteilung S/Ed 12. JUNI 1970

Aminophenylamidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aminophenyl-amidine, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Parazitizide, vorzugsweise als Anthelmintika.

Einige Acylaminophenylformamidine, wie das N-(p-Acetamidophenyl)-N'.N'-dimethylformamidin (U.S. Pat. 3 184 482) und N-Phenyl-acetamidine, wie das N-(p-Chlorphenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin sind bereits bekannt. Diese Verbindungen sind jedoch gegen die unten genannten Helminthen unwirksam.

Es wurde nun gefunden, daß sich Aminophenylamidine der Formel (I)



worin

R für eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe oder eine Cycloalkylgruppe steht und

R¹ für Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe steht und

Le A 13 037

R^2 für eine $-COR^6$ -Gruppe oder eine $-SO_2R^7$ -Gruppe steht, worin

- R^6 Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkyloxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Alkoxyalkyloxy- oder Alkoxyalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituierte Cycloalkylgruppe, die gegebenenfalls eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann, eine Cycloalkylalkyl-, eine Benzocycloalkylalkyl-, eine Tetrahydrofuryl-, eine Tetrahydrofurfuryl- oder eine Tetrahydropyranylgruppe, die durch Alkylgruppen substituiert sein können, eine Trifluormethylgruppe, eine Alkylgruppe, die durch Halogen-, Cyan-, Hydroxy-, Acyloxy-, Alkoxy- oder die Oxogruppe substituiert ist, eine Carbalkoxyalkylgruppe, eine Cycloalkyl-alkoxygruppe, eine Cycloalkoxy-, eine Tetrahydrofurylalkoxygruppe, eine Phenylalkoxy-, eine Phenoxyalkoxy-, eine Phenoxy-, eine Phenylalkyl-, eine Phenyl-, eine Phenylalkenyl- oder eine Naphthylgruppe, in denen der aromatische Ring gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Acyloxy-, Nitro-, Chlor-, Brom-, Fluor-, Trifluormethyl-, Cyan-, Carbäthoxy-, Alkylsulfonyl-, Acylamino- oder Alkylsulfonylaminoreste substituiert sein kann, oder ein heteroaromatisches Ringsystem, das gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiert sein kann oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituiertes Furylalkyl, Thienylalkyl, Indolylalkyl, Furylalkyloxy oder Thienylalkoxy, eine Phenylalkylgruppe, deren Alkylteil durch eine Hydroxy-, Acyloxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist, und
- R^7 eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine Cycloalkyl- oder eine Cycloalkylalkylgruppe bedeuten, und

- R^3 , R^8 , R^9 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkoxygruppen, Halogen, Cyan- oder Trifluormethylgruppen stehen und
- R^4 für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Alkoxygruppe steht und
- R^5 für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, eine Cycloalkylgruppe steht, und wobei R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Aminstickstoffatom einen heterocyclischen Ring bilden können, der durch weitere Heteroatome oder Heterogruppen unterbrochen sein kann, sowie deren Salze

zur Bekämpfung von Parasiten insbesondere von Helminthen hervorragend eignen.

Die Alkylgruppen R sowie der Alkylteil der Alkoxygruppen R enthalten vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome, die Alkenylgruppe R vorzugsweise 2 bis 5 Kohlenstoffatome.

Die Cycloalkylgruppe R und R^5 enthält 3 bis 7, vorzugsweise 5 bis 7 Kohlenstoffatome.

Die Alkylgruppe R^1 enthält vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und die Alkenylgruppe R^1 vorzugsweise 2 - 4 Kohlenstoffatome.

Die Alkylgruppen sowie die Alkylkomponente der Alkoxygruppen R^3 , R^8 und R^9 enthalten vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Die Alkenylgruppen R^3 , R^8 und R^9

Le A 13 037

- 3 -

enthalten vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome.

Halogen R^3 , R^8 und R^9 bedeutet Fluor, Chlor und Brom, vorzugsweise Chlor.

Alkylreste sowie die Alkylbestandteile der Alkoxygruppen R^4 bestehen vorzugsweise aus 1 bis 4, insbesondere aus 1 oder 2 Kohlenstoffatomen. Alkenyl- und Alkinyreste R^4 enthalten vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome.

Alkylgruppen R^5 enthalten vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und Alkenylgruppen R^5 vorzugsweise 2 bis 5 Kohlenstoffatome.

Die heterocyclischen Ringe, die R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Aminstickstoffatom bilden können, sind gesättigt oder ungesättigt, vorzugsweise gesättigt und enthalten vorzugsweise 5 bis 7, insbesondere 5 oder 6 Ringglieder. Die heterocyclischen Ringe können durch weitere Heteroatome, wie z.B. Sauerstoff oder Schwefel, vorzugsweise durch eines dieser Heteroatome oder durch Heterogruppen, wie z.B. die NH-gruppe, die N-Alkylgruppe mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die N-Alkenyl- oder die N-Alkinygruppe mit vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkenyl- bzw. Alkinykomponente, vorzugsweise durch eine dieser Heterogruppen unterbrochen sein. Besonders seien als heterocyclische Ringe der Pyrrolidino-, der Piperidino-, der Hexahydroazepino-, der Morpholino-, der Thiomorpholino- oder der Piperazino-ring aufgeführt.

Die Alkylgruppen sowie die Alkylkomponente der Alkyloxygruppen R^6 enthalten vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 3 Kohlenstoffatome. Die Alkenyl- und Alkinygruppen R^6 sowie die Alkenyl- und die Alkinykomponenten der

Alkenyloxy- und Alkinyloxygruppen R^6 enthalten vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatome. Alkoxyalkyloxy- und Alkoxyalkylgruppen R^6 bestehen vorzugsweise aus je 2 bis 6 vorzugsweise aus 2 oder 3 Kohlenstoffatomen. Cycloalkylgruppen R^6 enthalten 3 bis 7, vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Die Cycloalkylgruppen R^6 können durch eine oder mehrere, vorzugsweise eine Alkylgruppe mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein.

Die Cycloalkylalkylgruppen R^6 enthalten 3 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome im Alkylteil. Die Benzoylcycloalkylalkylgruppen R^6 enthalten vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome in jedem Alkylteil.

Die Cycloalkylalkyl-, Benzocycloalkylalkyl- sowie die Tetrahydrofuryl-, Tetrahydrofurfuryl- und Tetrahydropyranylgruppen R^6 können durch eine oder mehrere Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Die durch ein oder mehrere, vorzugsweise 1 Halogenatom, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, eine oder mehrere insbesondere eine Cyan-, Hydroxy- oder Oxogruppe substituierten Alkylgruppen R^6 enthalten vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Die Carbalkoxyalkylgruppen R^6 enthalten 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome im Alkylteil. Die Cycloalkylalkoxygruppen R^6 enthalten 3 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil und 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome in der Alkyl- bzw. Alkoxykomponente. Die Cycloalkoxygruppen R^6 bestehen aus 3 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Die Alkyl- bzw. Alkoxykomponenten der bei R^6 aufgeführten Tetrahydrofurylalkoxygruppe, Phenylalkoxygruppe, Phenoxyalkoxygruppe, Phenylalkylgruppe enthalten vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2

Kohlenstoffatome. Die Phenylalkenylgruppen R^6 enthalten 2 bis 4 Kohlenstoffatome im Alkenylteil.

Stellen R^6 aromatische Reste (Phenyl, Naphthyl) dar oder enthalten die Reste R^6 aromatische Bestandteile (Phenyl, Naphthyl), so können die Aromaten durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten enthalten. Als Substituenten können Alkylreste mit 1 bis 4 vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Alkenylreste mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxyreste mit 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Acyloxyreste mit 2 bis 4, vorzugsweise 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonylreste mit 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Acylaminoreste mit 2 bis 4, vorzugsweise 2 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonylaminoreste mit 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, stehen.

Das heteroaromatische O-, S- oder N-haltige Ringsystem R^6 enthält 5 oder 6 Ringglieder im heteroaromatischen Ring, der 1 bis 3, vorzugsweise 1 oder 2 Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann und an den ein Benzolring anelliert sein kann. Das heteroaromatische Ringsystem kann durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2 Alkylgruppen mit 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielhaft seien aufgeführt die Furyl-, Thienyl-, Isoxazolyl-, Pyrimidinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Indolyl-, Thianaphthyl-, Chinolyl-, Phenothiazinyl-, Thiadiazolyl- und die Thiazolylgruppe.

Furylalkyl-, Thienylalkyl-, Indolylalkyl-, Furylalkyloxy- und Thienylalkyloxygruppen R^6 besitzen 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome in der Alkyl- bzw. Alkoxykomponente. Die heteroaromatischen Bestandteile können durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2 Alkylgruppen mit 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein.

Alkylgruppen R^7 enthalten vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und Alkenylgruppen R^7 bestehen vorzugsweise aus 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

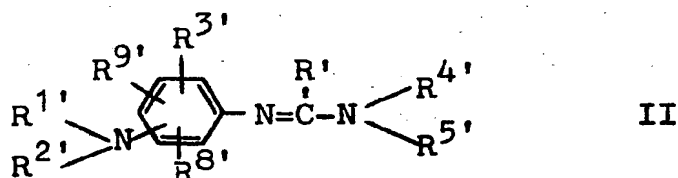
Aralkylgruppen R^7 enthalten 6 oder 10 Kohlenstoffatome im Arylteil und 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome im Alkylteil.

Die Cycloalkylgruppen sowie der Cycloalkylbestandteil der Cycloalkyl-alkyl-gruppe R^7 enthält 3 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder. Die Cycloalkyl-alkyl-gruppe R^7 besitzt im Alkylteil 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome.

Die Aminogruppe $-N \begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix}$ steht vorzugsweise in 3- oder 4-Stellung.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe besitzen basischen Charakter. Sie können als freie Basen oder in Form ihrer Salze, beispielsweise Hydrohalogenide, vorzugsweise Hydrochloride, Sulfate, Phosphate, Nitrate, Acetate oder Naphthalindisulfonate angewendet werden.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin

R^1 für eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht und

$R^{1'}$ für Wasserstoff oder die Methylgruppe steht und

Le A 13 037

- 7 -

$R^{2'}$ eine $-\text{COR}^{6'}$ -gruppe oder eine $-\text{SO}_2\text{R}^{7'}$ -gruppe, wobei

$R^{6'}$ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes gegebenenfalls eine Doppelbindung enthaltendes und gegebenenfalls durch eine CF_3 -Gruppe oder eine Methoxygruppe substituiertes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, oder für Cycloalkyl mit 3 oder 5 Kohlenstoffatomen, oder für den Furyl- oder den 5-Methylisoxazolyrest oder für den Phenylrest, oder für einen gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe substituierten und gegebenenfalls eine Dreifachbindung enthaltenden Alkyloxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und

$R^{7'}$ für eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht,

bedeutet und

$R^{3'}$ für Wasserstoff steht und

$R^{8'}$ für Wasserstoff oder Chlor steht und

$R^{4'}$ für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht und

$R^{5'}$ für eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder die Methoxygruppe steht und

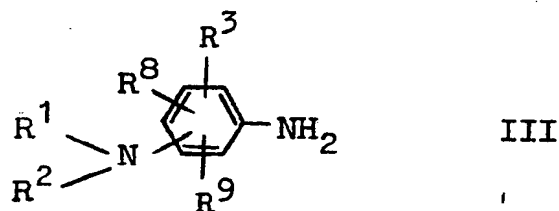
$R^{4'}$ und $R^{5'}$ zusammen mit dem Aminstickstoffatom einen Piperidinring bilden können,

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

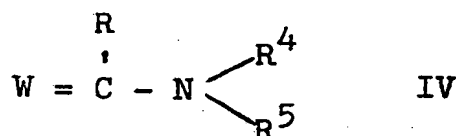
Bevorzugte Salze der neuen Verbindungen sind die Hydrochloride.

Die Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Aminophenylamidine (I) erfolgt dadurch, daß man

(a) Anilinderivate der allgemeinen Formel (III)



in der
 R^1 , R^2 , R^3 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung
 besitzen, mit Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel (IV)



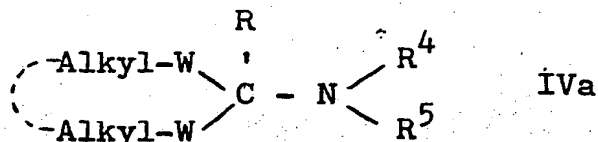
in der
 W Sauerstoff oder Schwefel und R , R^4 und R^5 die oben
 angegebene Bedeutung besitzen,

oder deren Salze oder deren reaktionsfähige Derivate, gegebenfalls in Anwesenheit von Kondensationsmitteln und gegebenfalls in Anwesenheit von inerten Lösungsmitteln, umgesetzt und die Reaktionsprodukte in Form ihrer Salze oder in Form ihrer Basen isoliert und sie gegebenfalls dann in bekannter Weise in andere beliebige Salze überführt.

Unter reaktionsfähigen Amidderivaten werden beispielsweise Verbindungen verstanden, die durch Umsetzung von Amiden oder Thioamiden der allgemeinen Formel (IV) mit anorganischen Säuren (wie z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bortrichlorid, Schwefelsäure) oder mit anorganischen oder organischen Säurehalogeniden (wie z.B. Phosphoroxichlorid, Phosphor-pentachlorid, Phosgen, Thionylchlorid, Benzoylbromid, p-Toluolsulfochlorid oder ein Gemisch von Phosgen/Aluminiumchlorid, oder Phosgen/Chlorwasserstoff oder Phosgen, Phosphoroxichlorid) oder mit Trialkyloxoniumfluorboraten (1 bis 5

Kohlenstoffatome je Alkylgruppe) oder mit Dialkylsulfaten (1 bis 5 Kohlenstoffatome je Alkylgruppe), oder Alkylhalogeniden (1 bis 5 Kohlenstoffatome) erhalten werden.

Reaktionsfähige Amidderivate sind auch Acetale und Thioacetale der allgemeinen Formel (IVa)



in der W, R, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung besitzen und die Alkylgruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und in der die beiden Alkylgruppen gemeinsame Bestandteile eines 5- oder 6-gliedrigen Ringes sein können.

Als bei der Verfahrensvariante a) einsetzbare Kondensationsmittel seien beispielhaft aufgeführt:

Anorganische Säuren (wie z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bortrichlorid, Schwefelsäure) oder anorganische oder organische Säurehalogenide (wie z.B. Phosphoroxichlorid, Phosphor-pentachlorid, Phosgen, Thionylchlorid, Benzoylbromid, p-Toluolsulfochlorid oder ein Gemisch von Phosgen/Aluminiumchlorid, oder Phosgen/Chlorwasserstoff oder Phosgen, Phosphoroxichlorid) oder Trialkyloxoniumfluorborate (1 bis 5 Kohlenstoffatome je Alkylgruppe) oder Dialkylsulfate (1 bis 5 Kohlenstoffatome je Alkylgruppe), oder Alkylhalogenide (1 bis 5 Kohlenstoffatome). Im Falle der Umsetzung von Thioamiden (IV; W=Schwefel) können zusätzlich zu diesen Kondensationsmitteln oder aber ohne diese Kondensationsmittel vorteilhaft entschwefelnde Mittel wie z.B. HgO, Ag₂O oder Hg(CN)₂ verwendet werden.

Le A 13 037

- 10 -

109852/1918

Die Reaktionskomponenten werden vorzugsweise in den stöchiometrisch erforderlichen Mengen eingesetzt.

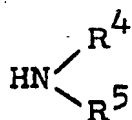
Als Lösungsmittel können alle inerte organische Lösungsmittel Verwendung finden wie aromatische gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Benzol, Toluol, Dichlorbenzol, gegebenenfalls chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid und Chloroform, oder Tetramethylensulfon aber auch niedere aliphatische Alkohole, wie z.B. Methanol und Äthanol.

Die Reaktionspartner werden vorzugsweise bei Zimmertemperatur (etwa 20°C) zusammengegeben und gegebenenfalls zur Vollendung der Reaktion auf etwa 30 bis etwa 150°C vorzugsweise 70 bis 120°C erwärmt.

Die Reihenfolge, in der die Reaktionskomponenten zusammengegeben werden, ist für den Erfolg der Reaktion ohne Belang. Die Isolierung der neuen Verbindungen erfolgt auf die übliche Weise.

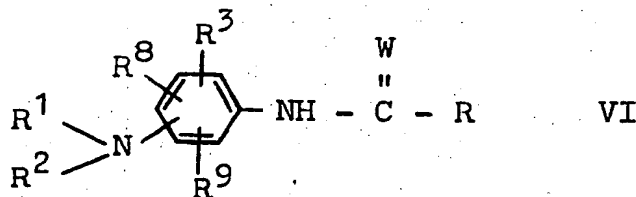
Die Herstellung der neuen Verbindungen (I) kann auch so vorgenommen werden, daß man

(b) Amine der allgemeinen Formel (V)



V

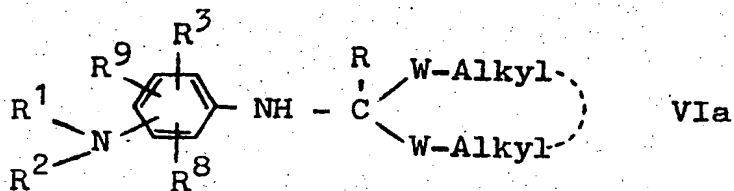
in der R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung besitzen, mit Aniliden der allgemeinen Formel (VI)



in der W, R, R¹, R², R³, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung besitzen, oder deren Salze oder deren reaktionsfähigen Derivate gegebenenfalls in Anwesenheit von Lösungsmitteln und gegebenenfalls in Gegenwart von Kondensationsmitteln umgesetzt.

Reaktionsfähige Anilinderivate sind beispielsweise solche, die durch die Umsetzung von Aniliden (VI) mit anorganischen Säuren (wie Chlorwasserstoff, Bortrichlorid, Schwefelsäure) oder mit anorganischen oder organischen Säurehalogeniden (wie Phosphoroxichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosgen, Thionylchlorid, Benzoylbromid, p-Toluolsulfochlorid oder ein Gemisch von Phosgen/Aluminiumchlorid, oder Phosgen/Chlorwasserstoff oder Phosgen, Phosphoroxichlorid) oder mit Trialkyloxoniumfluorboraten (Alkyl mit je 1 bis 5 Kohlenstoffatomen) oder mit Dialkylsulfaten (Alkyl mit je 1 bis 5 Kohlenstoffatomen), oder Alkylhalogeniden (Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen) erhalten werden.

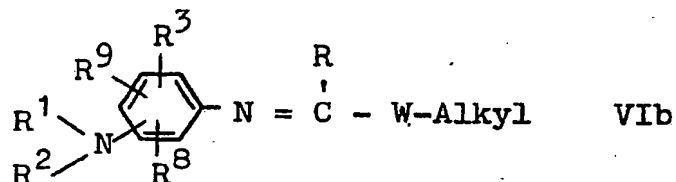
Als weitere reaktionsfähige Anilinderivate seien die Acetale und Thioacetale der allgemeinen Formel (VIa)



in der W, R, R¹, R², R³, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung besitzen und die Alkylgruppen aus 1 bis 4 Kohlen-

stoffatomen bestehen und in der die beiden Alkylgruppen gemeinsame Bestandteile eines 5- oder 6- oder 7-gliedrigen Ringes sein können, genannt.

Weitere reaktionsfähige Anilinderivate sind die Iminoäther der allgemeinen Formel (VIb)

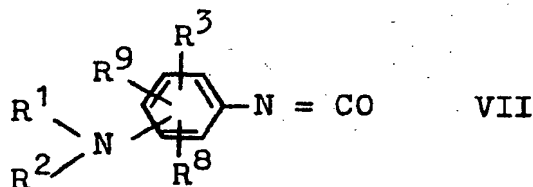


in der W, R, R¹, R², R³, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung besitzen und Alkyl aus 1 bis 4 Kohlenstoffatomen besteht.

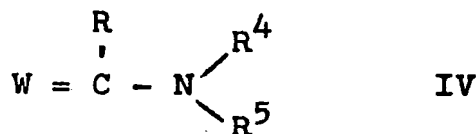
Die Verfahrensvariante b) wird unter den gleichen Reaktionsbedingungen (Molverhältnis, Temperaturen, Kondensationsmittel, Lösungsmittel) wie die Verfahrensvariante a) durchgeführt.

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit der neuen Verbindungen (I) besteht darin, daß man

(c) Arylisocyanate der allgemeinen Formel (VII)



in der R¹, R², R³, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit Amiden der allgemeinen Formel (IV)

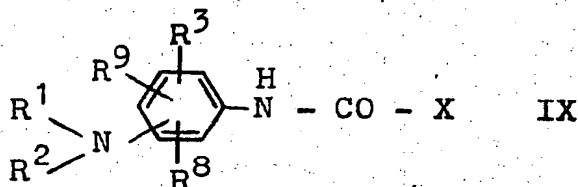


worin W, R, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung besitzen, erhitzt.

Die auftretende CO_2^- oder COS-Entwicklung läßt den Reaktionsfortgang gut erkennen.

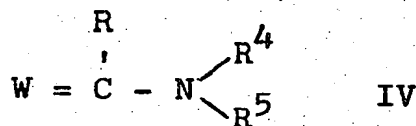
Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dadurch erhalten werden, daß man

(d) Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung besitzen und X für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom steht,

mit Amiden der allgemeinen Formel (IV)



in der W, R, R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen, erhitzt.

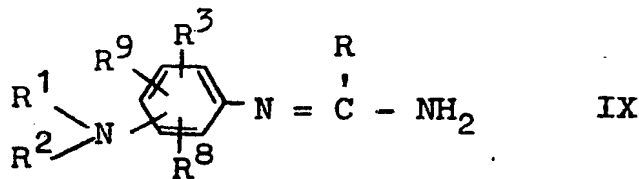
Bei den Verfahrensvarianten c) und d) werden die Reaktionskomponenten vorzugsweise in molaren Verhältnissen umgesetzt.

Die Reaktionen werden bei Temperaturen zwischen etwa 80 und etwa 200°C , vorzugsweise zwischen etwa 110 und 180°C gegebenenfalls in Gegenwart inerter organischer Lösungsmittel durchgeführt.

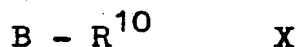
Als Lösungsmittel seien beispielhaft aufgeführt: Benzol, Toluol und Dichlorbenzol.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei R^4 und R^5 Alkyl oder Alkenyl bedeuten, besteht darin, daß man

(e) Phenylamidine der allgemeinen Formel (IX)

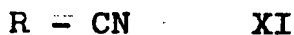


in der R , R^1 , R^2 , R^3 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit alkylierenden Mitteln der allgemeinen Formel (X)



in der R^{10} Alkyl oder Alkenyl (wie bei R^4 und R^5 definiert) und B eine reaktive Estergruppe wie Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod, Arylsulfonyloxy oder Alkylsulfonyloxy wie z.B. Methansulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy bedeuten, behandelt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) können z. B. durch die Umsetzung der Anilinderivate (III) mit Nitrilen der allgemeinen Formel (XI)



in der R die oben genannte Bedeutung besitzt, gegebenenfalls in Anwesenheit von Kondensationsmitteln, wie z.B. Aluminiumchlorid, in bekannter Weise erhalten werden.

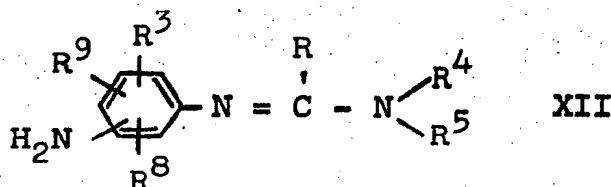
Bei der Verfahrensvariante e) werden die Reaktionskomponenten vorzugsweise in molaren Mengen eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 120°C, vorzugsweise bei etwa 20 bis 80°C bevorzugt in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels.

Als Lösungsmittel seien beispielsweise Äther, wie z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran und Alkylnitride, wie z.B. Acetonitril aufgeführt. Gegebenenfalls kann es auch zweckmäßig sein, säurebindende Mittel, wie z.B. Alkali- oder Erdalkalikarbonate, vorzugsweise Natrium- und Kaliumkarbonat zuzusetzen.

Die neuen Verbindungen (I), in denen R¹ für Wasserstoff steht, sind ferner dadurch erhältlich, daß man (f)

(f) Aminophenylamidine der allgemeinen Formel (XII)



in der R, R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit acylierenden oder sulfonylierenden Agentien der allgemeinen Formel (XIII)



worin Z für die -COR⁶- oder die -SO₂R⁷-Gruppe, in denen R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung besitzen, steht und

Y eine reaktive Säuregruppe bedeutet,

gegebenenfalls in Anwesenheit eines Lösungsmittels und gegebenenfalls in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels behandelt. Aus den nach den Verfahren (a) und (f) erhaltenen Verbindungen können in üblicher Weise die Salze erhalten werden.

Le A 13 037

- 16 -

Als reaktive Säuregruppen Y stehen beispielsweise die Halogene, vorzugsweise Chlor und Brom. Im Falle, daß Z die $-\text{COR}^6$ -Gruppe bedeutet, steht Y für die Gruppe $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{6''}$, wobei $\text{R}^{6''}$ den Bedeutungsumfang von R^6 besitzen kann und $\text{R}^{6''}$ und R^6 gleich oder verschieden sein können, die Gruppe $-\text{O}-\text{R}^{6'''}$, wobei $\text{R}^{6'''}$ den Bedeutungsumfang von R^6 besitzen kann und $\text{R}^{6'''}$ und R^6 gleich oder verschieden sein können.

Wenn Z die $-\text{SO}_2\text{R}^7$ -Gruppe bedeutet, steht Y für Halogen.

Als Y-Z seien besonders aufgeführt:

Niedere Alkylpyrokohlensäureester mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, niedere Chlorameisensäurealkylester mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkomponente, niedere Alkylcarbonsäurechloride- und -bromide mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, Ameisensäurealkylester mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Esterteil, Methansulfonsäurechlorid, Benzoylchlorid und Essigsäureanhydrid oder gemischte Anhydride, wie Ameisensäure-Essigsäureanhydrid.

Die Reaktionskomponenten werden bei den Verfahrensvarianten f) vorzugsweise in molaren Mengen zusammen gegeben.

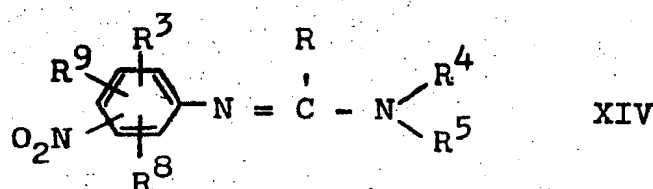
Die Reaktionstemperaturen liegen bei etwa 0 bis etwa 120°C, vorzugsweise bei etwa 20 bis etwa 90°C.

Als Lösungsmittel können alle für diese Reaktion inerten Lösungsmittel eingesetzt werden. Beispielhaft seien niedere aliphatische Alkohole, wie z.B. Methanol, Äthanol, aromatische Kohlenwasserstoffe wie z.B. Benzol und Toluol, Petroläther, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Chloroform und Methylenchlorid sowie Tetramethylensulfon aufgeführt.

Le A 13 037

- 17 -

Die Aminophenylamidine (XII) können beispielsweise aus den Nitrophenylamidinen und/oder deren Salzen der allgemeinen Formel (XIV)



in der R, R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

durch Reduktion in bekannter Weise erhalten werden.

Die zur Herstellung der neuen Verbindungen benötigten Ausgangsverbindungen sind bekannt, bzw. nach bekannten Verfahren erhältlich.

Als Ausgangsmaterial sei beispielsweise genannt:

2-, 3- oder 4-Carbäthoxyamino-anilin, Carbomethoxyamino-anilin, Carbisopropoxyamino-anilin, Carbutoxyamino-anilin, Methylsulfonylamino-anilin, Äthylsulfonylamino-anilin, Acetamino-anilin, Propionylamino-anilin, Butyrylamino-anilin, Isovaleroylamino-anilin, Formylamino-anilin, Dimethylsulfamoyl-anilin, Acryloylamino-anilin, Methacryloylamino-anilin, Crotonylamino-anilin, Methoxypropionyl-anilin, Äthoxyacetyl-amino-anilin, Methoxyacetyl-amino-anilin, Carballyloxyamino-2-chlor-anilin, 4-Carbäthoxyamino-3-chlor-5-methyl-anilin, 4-Carbäthoxy-amino-3,5-dimethylanilin, 4-(N-Carbäthoxy-N-methyl-amino)-anilin, 4-Carbäthoxyamino-3-bromanilin, 4-Carbäthoxyamino-trifluormethylanilin, 2,5-Dichlor-4-acetamino-anilin, 2,5-Dichlor-4-carbäthoxyamino-anilin, 3,5-Dichlor-4-carbäthoxyanilin, 2-Chlor-4-carbäthoxy-5-methylanilin,

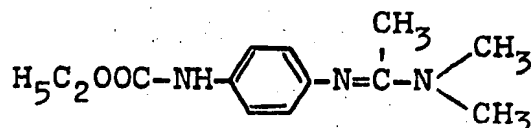
5-Chlor-4-carbäthoxy-2-methyl-anilin, 2,4-Dimethyl-5-carb-
äthoxyamino-anilin.

ferner:

N-(2-, 3- oder 4-Nitrophenyl)-N'N'-dimethyl-acetamidin,
N-(2-, 3- oder 4-Nitrophenyl)-N'N'-diäthyl-acetamidin,
N-(2-, 3- oder 4-Nitrophenyl)-N'N'-dimethylpropionamidin,
N-(2-, 3- oder 4-Nitrophenyl)-N'N'-diäthylpropionamidin,
N-(2-, 3- oder 4-Nitrophenyl)-N'-äthyl-N'-methyl-acetamidin.

Die Herstellung der neuen Verbindungen sei anhand der
folgenden Beispiele erläutert.

Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1:

4-Carbäthoxyamino-anilin und 46,6 g N,N-Dimethylacetamid werden in 1000 ml Toluol gelöst. Dazu tropft man bei 20° 79,5 g Phosphoroxichlorid, rührt 90 Minuten bei 20° und erhitzt 4 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abdekantieren des Toluols nimmt man den Rückstand in einem Gemisch von Wasser und Chloroform auf, versetzt unter Kühlung mit Natronlauge, filtriert von anorganischen Produkten ab und trennt die organische Phase ab. Nach dem Eindampfen der organischen Phase erhält man 101 g rohes N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin, das aus Essigester umgelöst wird. F. 130 - 131°, Ausbeute 84 g; durch Lösen in Äther und Zufügen von ätherischer Salzsäure erhält man das Hydrochlorid, das aus einem Gemisch von Essigester und Alkohol umgelöst wird. F. 222° (Zers.). Die gleiche Verbindung erhält man auch, wenn man als Kondensationsmittel Phosgen oder p-Toluolsulfochlorid verwendet.

In entsprechender Arbeitsweise werden folgende Verbindungen dargestellt:

N-(4-Carbomethoxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin,
F. 137 - 139°.

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N',N'-dimethylpropionamidin,
F. 114 - 115°.

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-butyramidin,

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-isobutyramidin,

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-pivalylamidin,

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-valeramidin,

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-acrylamidin,

Le A 13 037

- 20 -

109852/1918

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-crotylamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethyl- β . β -dimethyl-
acrylamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethyl- α -methacrylamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-methoxyacetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-äthoxyacetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-cyclopropyl-
carboxamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethylcyclobutylcarbox-
amidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-cyclopentylcarbox-
amidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-cyclohexyl-
carboxamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-diäthylacetamidin,
F. 88 - 90°,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-äthyl-N-methyl-acetamidin,
F. 105 - 107°, Hydrochlorid, F. 195 - 196°,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-propyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-äthyl-N'-propyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-isopropyl-
acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-allyl-N'-methyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-crotyl-N'-methyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methallyl-N'-methyl-acet-
amidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-(β -methyl-vinyl)-
acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'(β , β -dimethyl-vinyl)-
acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-diallyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dicrotyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-propinyl-
acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.-methyl-N'-cyclopentyl-
acetamidin,

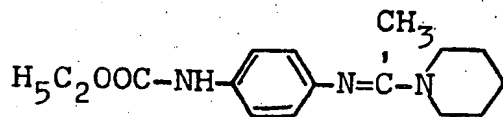
Le A 13 037

- 21 -

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-cyclohexyl-acetamidin,

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-cycloheptyl-acetamidin.

Beispiel 2:



Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man durch Umsetzung von Essigsäurepiperidid mit 4-Carbäthoxyaminoanilin in Gegenwart von Phosphoroxichlorid das N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-piperidino-acetamid, F. 78 - 80°.

In entsprechender Arbeitsweise erhält man:

N-(4-Carbomethoxyaminophenyl)-1-piperidino-acetamid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-pyrrolidino-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-pyrrolidino-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-hexahydroazepino-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-(3,3-dimethylacetidin)-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-morpholino-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-piperazino-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-(N-methyl-piperazino)-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-(N-allyl-piperazino)-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-(N-propinyl-piperazino)-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-(2-methylpyrrolidino)-acetimid,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-(2,5-dimethylpyrrolidino)-acetimid,
 N-(4-Carboxyaminophenyl)-1-(methylpiperidino)-acetimid,

Le A 13 037

- 22 -

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-1-(dimethylpiperidino)-acetimid,
N-(4-Acetaminophenyl)-1-pyrrolidino-acetimid,
N-(4-Propionylaminophenyl)-1-piperidino-acetimid,
N-(4-Acetaminophenyl)-1-piperidino-acetimid,
N-(4-Acetaminophenyl)-1-piperazino-acetimid,
N-(4-Acetaminophenyl)-1-(4-thiamorpholino)-acetimid,
N-(4-Methyl-sulfonylaminophenyl)-1-pyrrolidino-acetimid,
N-(4-Methylsulfonylaminophenyl)-1-piperidino-acetimid.

Beispiel 3:

Zu 17,7 g N-(4-Aminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin (F. 92 - 93°) gelöst in 200 ml Tetrahydrofuran tropft man 15,3 g Pyrokohlensäureäthylester, erhitzt eine Stunde auf 50°, dampft im Vakuum ein und löst das bei Beispiel 1 beschriebene N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin aus Essigester u. F. 130 - 131°.

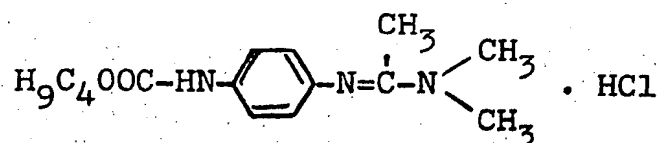
Das als Ausgangsmaterial verwendete N-(4-Aminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin wird durch katalytische Hydrierung von N-(4-Nitrophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin (F. 94 - 95°) bzw. von dessen Hydrochlorid, mit Raney-Nickel als Katalysator erhalten.

Gemäß Beispiel 3 erhält man:

N-(3-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin,
Hydrochlorid F. 185°,
N-(2-Carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-(3-Carbomethoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-(2-Carbomethoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-(2-Carbisopropoxyaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin.

Le A 13 037

- 23 -

Beispiel 4:

Zu 17,7 g (N-(4-Aminophenyl)-N,N-dimethyl-acetamidin, gelöst in 150 ml Äthanol tropft man bei 20° 13,7 g Chlorameisensäure-n-butyl-ester, erhitzt eine Stunde unter Rückfluß und dampft im Vakuum ein. Nach dem Umlösen aus Äthanol/Essigester erhält man 25,5 g reines N-(4-Carbo-butoxy-aminophenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid, F. 210 - 212° (Zers.).

In entsprechender Arbeitsweise erhält man:

N-(4-Carboisopropoxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid, F. 232 - 235°,

N-(4-Carbopropoxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid, F. 205 - 206°,

N-(4-Carboisobutoxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carballyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbocrotyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbomethallyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbopropinyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid, F. roh 205 - 207°,

auf Zusatz von Natronlauge wird daraus die freie Base erhalten, F. 126 - 128°.

N-[4-Carbo-(3,3-dimethylhexyloxy)aminophenyl]-N',N'-dimethyl-acetamidin, F. 128°.

Le A 13 037

-24-

N-[4-Carbo-(β -methoxy-äthyloxy)-aminophenyl]-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid, F. 189 - 191°, Zers., Base: F. 126-128°,

N-(4-Carbocyclopropyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbocyclobutyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidinhydrochlorid,

N-(4-Carbocyclopentyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbocyclohexyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbocyclohexylmethyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbobenzoxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidinhydrochlorid,

N-(4-Carbophenäthyloxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbotetrahydrofuryloxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbotetrahydrofurfuryloxyaminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid,

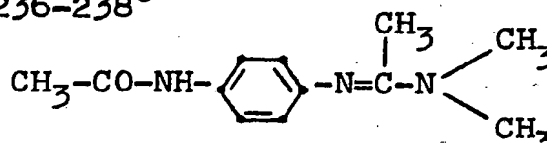
N-(4-Carbofurfuryloxy-aminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid,

N-(4-Carbothienyl(2)-methoxy-aminophenyl)-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid.

N-(4-Carbophenoxy-aminophenyl)-N',N'-dimethyl(acetamidin-hydrochlorid, F. 233-235°

N-[4-Carbo-(4-chlorphenoxy)-aminophenyl]-N',N'-dimethylacetamidin-hydrochlorid, F 236-238°

Beispiel 5:



Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man durch Umsetzung von 4-Aminoacetanilid und Dimethylacetamid in Gegenwart von Phosphoroxichlorid als Kondensationsmittel

N-(4-Acetyl-aminophenyl)-N'.N'-dimethylacet-amidin, F. 132 - 134° in einer Ausbeute von 93 % der Theorie, Hydrochlorid F. 258 - 260°.

In entsprechender Weise erhält man:

N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-propionamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-butyramidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-isobutyramidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-valeramidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-pivalylamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acrylamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-crotylamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-methallylamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-β.β-dimethylacrylamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-methoxyacetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-äthoxyacetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-cyclopropyl-carboxamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-cyclobutyl-carboxamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-cyclopentyl-carboxamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-cyclohexyl-carboxamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-diäthyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'äthyl-N'-methyl-acetamidin,
N-(4-Propionylaminophenyl)-N'-äthyl-N'-methyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-propyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-äthyl-N'-propyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-isopropyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-allyl-N'-methyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-(β.β-dimethyl-vinyl)-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-cyclopentyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-cyclohexyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-cycloheptyl-acetamidin,

Le A 13 037

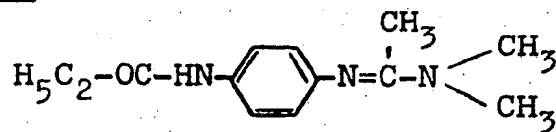
- 26 -

109852/1918

N-(4-Cyclopentylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin, Hydrochlorid, F. 244 - 247°,
N-(4-Cyclohexylmethylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-(4-Phenylacetylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-(4-Phenäthylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-[4-Tetrahydrofurfurylcarbonyl-(2)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-[4-(5-Methyl-tetrahydrofuryl-carbonyl-{2}-aminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-[4-(2-Methyl-tetrahydrofuryl-carbonyl-{2}-aminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-[4-Tetrahydrofurfuryl-carbonyl-{2}-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-[4-Tetrahydropyranyl-carbonyl-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-(4-Trifluor-acetylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin, Hydrochlorid, F. 273 - 274°,
N-(4-Trichlor-acetylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-[4-(ß.ß.ß-Trichlorpropionyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxy-carbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxymethylen-carbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-(4-ß-Carbäthoxyäthylen)-carbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-(4-Cyanmethylen-carbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-(3-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin, Hydrochlorid F. 257 - 259°,
N-(2-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
N-(2-Propionylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin.

Le A 13 037

- 27 -

Beispiel 6:

Zu einer Lösung von 35,4 g N-(4-Aminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin in 300 ml Toluol tropft man 18,5 g Propionylchlorid. Man rührt eine Stunde nach und erhält nach dem Eindampfen und Umlösen aus Äthanol/Essigester 43,5 g N-(4-Propionylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid, F. 257 - 258°. Die freie Base erhält man daraus durch Zusatz von Natronlauge.

In entsprechender Arbeitsweise erhält man:

N-(4-Butyrylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Isobutyrylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 Hydrochlorid, F. 248 - 250°,
 N-(4-Pivaloylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Valeroylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(Acryloylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(Crotonoylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(Methacryloylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 Hydrochlorid, F. 216 - 218°,
 N-(Propinylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(Methoxyacetylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 Hydrochlorid, F. 205 - 207° (Zers.),
 N-(Cyclopropylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin, Hydrochlorid, F. 282 - 284°,
 N-(Cyclobutylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(Cyclopentylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin, Hydrochlorid, F. 244-247°,
 N-(Cyclohexylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(Cycloheptylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(Methyl-cyclopentylcarbonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

Le A 13 037

-28-

109852/1918

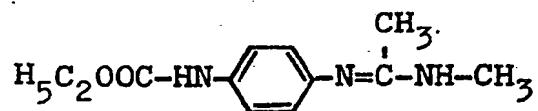
N-(Methyl-cyclohexylcarbonylamino-phenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-(Cyclopentenylcarbonylamino-phenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-(Cyclohexenyl-1-carbonylamino-phenyl)-N',N'-dimethyl-acetamidin,

Hydrochlorid, F. 264-268° (Zers.)

Beispiel 7:



Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man aus 36 g 4-Carbäthoxyaminoanilin 14,6 g N-Methylacetamid und 30,8 g Phosphoroxichlorid in 300 ml Toluol 37,9 g N-(4-Carbäthoxy-aminophenyl)-N'-methylacetamidin, F. 140 - 142° (aus Essigester).

In entsprechender Arbeitsweise erhält man:

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-äthyl-acetamidin, F 123 - 125°, Hydrochlorid, F. 262 - 263° (Zers.),

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-propyl-acetamidin,

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-butyl-acetamidin,

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-allyl-acetamidin,

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methallyl-acetamidin,

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-cyclopentyl-acetamidin,

N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-acetamidin,

N-(4-Acetaminophenyl)-N'-äthyl-acetamidin,

N-(4-Acetaminophenyl)-N'-propyl-acetamidin,

N-(4-Acetaminophenyl)-N'-isopropyl-acetamidin,

N-(4-Acetaminophenyl)-N'-sec.butyl-acetamidin,

N-(4-Acetaminophenyl)-N'-allyl-acetamidin,

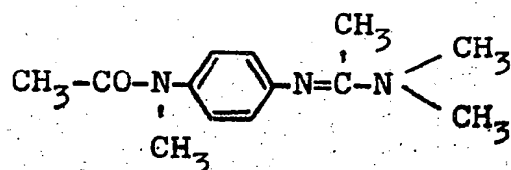
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methallyl-acetamidin,

Le A 13 037

- 29 -

N-(4-Acetaminophenyl)-N'-crotyl-acetamidin,
 N-(4-Acetaminophenyl)-N'-β-methylvinyl-acetamidin,
 N-(4-Acetaminophenyl)-N'-β-β-dimethylvinyl-acetamidin,
 N-(4-Acetaminophenyl)-N'-cyclohexyl-acetamidin,
 N-(4-Propionaminophenyl)-N'-methyl-acetamidin,
 N-(4-Propionaminophenyl)-N'-äthyl-acetamidin,
 N-(4-Propionaminophenyl)-N'-tert.butyl-acetamidin,
 N-(4-Propionaminophenyl)-N-hexyl-acetamidin.

Beispiel 8:



Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man aus
 32,8 g N-Acetyl-N-methyl-phenylendiamin, 17,8 g N.N-Dimethyl-
 acetamid und 30,8 g Phosphoroxichlorid in 300 ml Toluol 17 g
 N-[4-(N-Acetyl-N-methylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethyl-acet-
 amidin, Kp 0,5 190 - 200°, F. 140 - 143°.

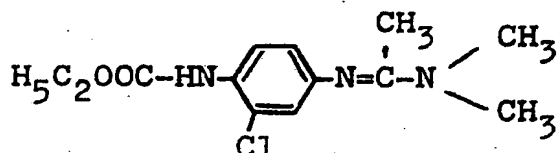
In entsprechender Arbeitsweise erhält man:

N-[4-(N-Propionyl-N-methylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethyl-
 acetamidin,
 N-[4-(N-Carbäthoxy-N-methylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethyl-
 acetamidin,
 N-[4-(N-Carbomethoxy-N-methylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethyl-
 acetamidin,
 N-[4-(N-Acetyl-N-butylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethyl-acet-
 amidin.

Lo A 13 037

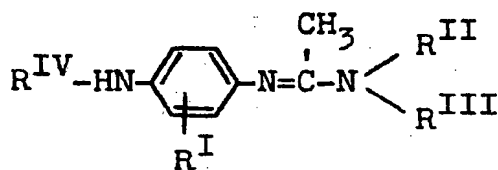
- 30 -

109852/1918

Beispiel 9:

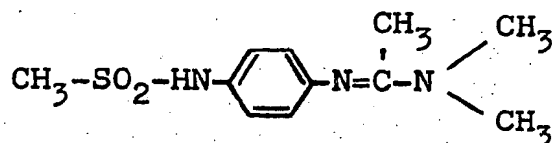
Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man aus 90 g 4-Carbäthoxyamino-3-chlor-anilin, 46,6 g N.N-Dimethyl-acetamid und 79,5 g Phosphoroxichlorid in 100 ml Toluol 37 g N-(4-Carbäthoxy-amino-3-chlorphenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin, F. 73 - 74°.

In entsprechender Arbeitsweise erhält man folgende Verbindungen:



R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	F.
2-Cl	CH ₃	CH ₃	4-H ₅ C ₂ OOC	HCl 212° Zers.
2,5-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	4-H ₅ C ₂ OOC	
2-CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-H ₅ C ₂ OOC	
3-CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-H ₅ C ₂ OOC	
2,6-(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	4-H ₅ C ₂ OOC	
3-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	4-H ₅ C ₂ OOC	
3-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	4-H ₅ C ₂ OOC	
3-F	CH ₃	CH ₃	4-H ₅ C ₂ OOC	
2-Cl	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ -CO	HCl 172-174° Zers.

R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	F.
3-Cl	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ -CO	
3-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ -CO	
3-Br	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ -CO	
3-CF ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ -CO	
2-Cl	CH ₃	CH ₃	4-CH ₂ =C-CO H ₃ C	HCl 252-253° Zers.
3-CN	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ -CO	
3-Cl	CH ₃	CH ₃	4-C ₂ H ₅ -CO	
2-Cl	CH ₃	CH ₃	4-C ₂ H ₅ -CO	
2-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	4-CH ₃ -CO	
3-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	4-CH ₃ -CO	
2-Cl	CH ₃	CH ₃	4-C ₆ H ₅ -CO	HCl 290°
2-CF ₃	CH ₃	CH ₃	4-H ₅ -C ₂ OOC	
2-CF ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ -CO	

Beispiel 10:

Zu 16,8 g N-(4-Aminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin in 300 ml Toluol tropft man 10,7 g Methansulfonsäurechlorid, rührt eine Stunde nach, filtriert das ausgefallene Hydrochlorid ab und löst es aus Äthanol um. Man erhält 15,8 g N-(4-Methylsulfonyl-aminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid, F. 273°.

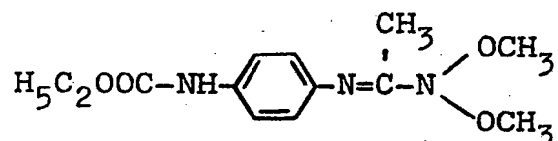
In entsprechender Arbeitsweise erhält man folgende Verbindungen:

Le A 13 037

- 32 -

109852/1918

N-(4-Äthylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 Hydrochlorid, F. 246 - 248°,
 N-(4-Propylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Isopropylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Butylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Isobutylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Hexylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Allylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Methallylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Crotylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Cyclopropylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Cyclobutylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Cyclopentylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Cyclohexylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin,
 N-(4-Cycloheptylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin.
 N-(4-Dodecylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin
Beispiel 11:



Zu 16,8 g N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-N-methoxyacetamidin in 200 ml Äthanol tropft man bei 20° 13,6 g Chlorameisensäureäthylester, erhitzt eine Stunde unter Rückfluß, dampft im Vakuum ein und erhält nach dem Umlösen aus Äthanol/Essigester 22,1 g N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxyacetamidin-hydrochlorid.

Das als Ausgangsmaterial verwendete N-(4-Aminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxyacetamidin, wird auf folgendem Wege erhalten: p-Nitroacetanilid wird mit Phosphorpentachlorid in p-Nitrophenyl-acetimidchlorid, Kp_{0,5} 130°, übergeführt und

dieses mit N.O-Dimethylhydroxylamin zu N-(4-Aminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin, $Kp_{0,1} 150^{\circ}$, umgesetzt und dieses katalytisch zu N-4-(Aminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin, $Kp_{0,1} 154-156^{\circ}$, reduziert.

Gemäß Beispiel 11 sind folgende Verbindungen erhältlich:

N-(4-Carbomethoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-(4-Carbobutoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-(4-Propionaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-(4-Butyrylaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-(4-Methylsulfonylaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-(4-Äthylsulfonylaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-(4-Benzoylaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-(4-Phenylacetylaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-(4-Methoxyacetylaminophenyl)-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-[4-Furylcarbonyl(-2)-aminophenyl]-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-[4-(4-Chlorbenzoyl)-aminophenyl]-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N'[4-(3-Methylbenzoyl)-aminophenyl]-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-[4-(2-Pyridylcarbonyl)-aminophenyl]-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-[4-(4-Pyridylcarbonyl)-aminophenyl]-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,
N-[4-(5-Methylisoxazolylcarbonyl-(3)-)-aminophenyl]-N'-methyl-N'-methoxy-acetamidin,

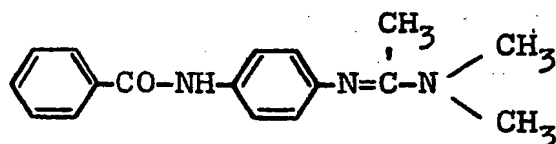
Le A 13 037

- 34 -

109852/1918

N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-äthyl-N'-methoxy-acetamidin,
 N-(4-Acetaminophenyl)-N'-äthyl-N'-methoxy-acetamidin,
 N-(4-Methylsulfonylaminophenyl)-N'-äthyl-N'-methoxy-acetamidin,
 N-(4-Äthylsulfonylaminophenyl)-N'-äthyl-N'-methoxy-acetamidin,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-äthyl-N'-äthoxy-acetamidin,
 N-(4-Acetaminophenyl)-N'-äthyl-N'-äthoxy-acetamidin.

Beispiel 12:



Zu 17,7 g N-(4-Aminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin, gelöst in 150 ml Äthanol, tropft man bei 20° 14,05 g Benzoylchlorid und erhitzt eine Stunde unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen saugt man das ausgeschiedene N-(4-Benzoylaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid ab, das nach dem Umlösen aus Äthanol einen F. von 273 - 274° zeigt; Ausbeute: 24,4 g. Aus der Mutterlauge lassen sich noch weitere 3,5 g gewinnen.

In entsprechender Arbeitsweise erhält man:

N-[4-(4-Chlorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
 N-[4-(3-Chlorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
 N-[4-(2-Chlorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
 N-[4-(4-Methylbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
 N-[4-(3-Methylbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
 N-[4-(2-Methylbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
 N-[4-(2,6-Dichlorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
 N-[4-(4-Nitrobenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,

N-[4-(4-Nitro-2-chlorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(4-Brombenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2,4-Dichlorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2,3-Dichlorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3,4-Dichlorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2,3,6-Trichlorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(4-Fluorbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3-Trifluormethylbenzoylamino)-phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3-Chlor-6-acetyloxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin, Hydrochlorid, F. 292-295⁰
N-[4-(4-Methoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3-Methoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2-Methoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3-Chlor-6-methoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2-Chlor-4-methoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2,3-Dimethoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3-Carbäthoxyamino-4-methoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(4-Acetylaminomethoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3-Butoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(4-Äthoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(4-Methylsulfonylbenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,

Le A 13 037

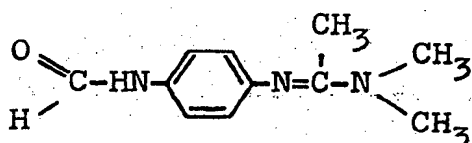
- 36 -

109852 / 1918

N-[4-(2-Methylsulfonylbenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3,4-Dimethylbenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2-Methylsulfonylaminobenzoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-(4-(Phenoxyacetylaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin,
Hydrochlorid F. 256-257° (Zers.)
N-(4-(2-Phenoxypropionylamino-phenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-(4-(2-Phenoxybutyrylamino-phenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2-Methylphenoxy)-acetylaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2-Methoxyphenoxy)-acetylaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2-Isopropylphenoxy)-acetylaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3,4-Dimethylphenoxy)-acetylaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(3,5-Dimethoxyphenoxy)-acetylaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2-Chlorphenoxy)-acetylaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2-Methyl-4-chlorphenoxy)-acetylaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2,4-Dichlorphenoxy)-acetylaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(2,5-Dichlorphenoxy)-acetylaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(4-Nitrophenoxy)-acetaminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-(4-Zinnamoylaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin,
Hydrochlorid F. 280-285° (Zers.)
N-[4-(2,6-Dichlorzinnamoylamino)phenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,
N-[4-(1-Naphthoylaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin,

N- $\text{[4-(2-Naphthoylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(2-Indenylcarbonylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(1-Indenylcarbonylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(1-Tetralylcarbonylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(2-Tetralylcarbonylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(5-Tetralylcarbonylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(2-Hydroxybenzoylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(2-Hydroxy-4-chlorbenzoylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(2-Hydroxy-3,5-dichlorbenzoylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(2-Acetoxy-3,5-dichlorbenzoylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(2-Acetoxy-3-brom-5-chlorbenzoylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin,
 N- $\text{[4-(2-Hydroxy-3,5,6-trichlorbenzoylamino)phenyl]}$ -N'.N'-dimethylacetamidin.

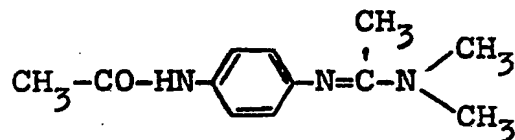
Beispiel 13:



Eine Lösung von 17,7 g N-(4-Aminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin in 150 ml Benzol wird mit 50ml Ameisensäureäthylester 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man dampft ein und erhält nach Destillation im Vakuum 18,7 g N-(4-Formylaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin, $K_{p0,1}$ 185 - 188°; Hydrochlorid F. 279 - 281°.

Le A 13 037

- 38 -

Beispiel 14:

Man erhitzt 17,7 g N-(4-Aminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin in 100 ml Essigsäureanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß, dampft ein, macht den Rückstand mit Natronlauge alkalisch, nimmt die organische Phase in Chloroform/Äther auf und destilliert im Vakuum. Man erhält 14,8 g N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin, F. 132 - 134°.

Beispiel 15:

96 g 4-Acetaminoacetanilid werden in 300 ml Toluol mit 76 g Phosphoroxychlorid 6 Stunden bei 20° gerührt. Dann tropft man eine Lösung von 60 g Dimethylamin in 200 ml Toluol ein und erhitzt über Nacht unter Rückfluß. Nach der entsprechend Beispiel 1 erfolgten Aufarbeitung erhält man 27 g N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin, Kp_{0,1}, 190 - 200°, das nach dem Umlösen bei 131 - 134° schmilzt.

Beispiel 16:

Eine Lösung von 51,5 g N.N-Dimethylthioacetamid und 74 g p-Aminoacetanilid in 500 ml Äthanol wird unter Zusatz von 185 g Quecksilberoxid 8 Stunden bei 0°, dann 15 Stunden bei 80° kräftig gerührt. Man saugt vom Niederschlag ab, destilliert den Rückstand im Vakuum und erhält 24,6 g N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin, Kp_{0,1}, 190 - 200°, F. 131 - 134°.

Die gleiche Verbindung erhält man auch in entsprechender Arbeitsweise aus 4-Acetamino-thioacetanilid und Dimethylamin in Gegenwart von Quecksilberoxid.

Beispiel 17:

50 ml Dimethylacetamid und 25 g p-Acetamino-phenylisocyanat werden solange unter Rückfluß erhitzt, bis die CO_2 -Entwicklung beendet ist. Man destilliert das Reaktionsprodukt im Vakuum und erhält 7,5 g N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin, $\text{Kp}_{0,1}$, 180 - 200°, F. 131 - 134°.

Die gleiche Verbindung erhält man auch durch Erhitzen von 4-Acetamino-phenylcarbamin-säurechlorid und mit Dimethylacetamid oder Dimethylthioacetamid.

Beispiel 18:

98 g 4-Acetaminophenyl-acetiminoäthyläther werden einer Lösung von 26 g Dimethylamin in 100 ml Äthanol zwei Tage auf 28° und dann 6 Stunden im Einschlußrohr auf 120 - 130° erhitzt. Nach dem Eindampfen und Destillieren erhält man 57 g N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin, F. 131 - 134°. Entsprechend entsteht durch Umsetzung von 4-Acetimino-phenyl-acetiminoäthyläther mit Ammoniak das N-(4-Acetaminophenyl)-acetamidin. Die gleiche Verbindung entsteht auch durch Umsetzung von 4-Aminoacetanilid mit Acetiminoäthyläther.

Beispiel 19:

140 g p-Amino-acetanilid und 36 g Acetonitril werden in 400 ml Schwefelkohlenstoff im Verlauf von 1 Stunde mit 144 g Aluminiumchlorid versetzt. Man destilliert dann das Lösungsmittel ab und erhitzt das Reaktionsgemisch 4 Stunden auf

150 - 160°. Anschließend gießt man auf ein Gemisch von Eis und Wasser, filtriert ab, macht das Filtrat mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch und nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels erhält man 33 g N-(4-Acetaminophenyl)-acetamidin. $Kp_{0,3}$, 173 - 176°.

Beispiel 20:

Zu einer Lösung von 38,2 g N-(4-Acetaminophenyl)-acetamidin in 200 ml Tetrahydrofuran fügt man 11 g Natriumcarbonat und tropft 57 g Methyljodid ein. Man erhitzt über Nacht unter Rückfluß, filtriert von ausgeschiedenen anorganischen Bestandteilen ab, engt das Filtrat i.V. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, und macht ihn mit Natronlauge alkalisch. Die abgeschiedene Base wird in einem Gemisch von Äther/Chloroform aufgenommen, eingedampft und destilliert. Man erhält nach dem Umlösen aus Essigester 17,8 g N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dimethyl-acetamidin vom F. 131 - 134°.

In entsprechender Arbeitsweise erhält man:

N-(4-Acetaminophenyl)-N'-allyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methallyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'-crotyl-acetamidin,
N-(4-Propionylaminophenyl)-N'-allyl-acetamidin,
N-(4-Propionylaminophenyl)-N'-methallyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-allyl-acetamidin,
N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-crotyl-acetamidin,
N-(4-Methansulfonylaminophenyl)-N'-allyl-acetamidin,
N-(carbäthoxyaminophenyl)-N'.N'-diallyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-diallyl-acetamidin,
N-(4-Propionaminophenyl)-N'.N'-diallyl-acetamidin,
N-(4-Methylsulfonylaminophenyl)-N'.N'-diallyl-acetamidin,
N-(4-Acetaminophenyl)-N'.N'-dicrotyl-acetamidin.

Le A 13 037

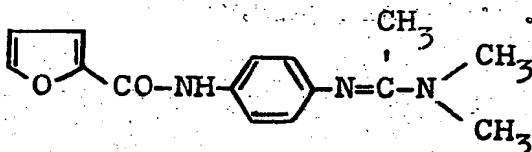
- 41 -

Beispiel 21:

Nach der in Beispiel 20 beschriebenen Methode erhält man durch Alkylierung von N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methylacetamidin mit Allylchlorid in Gegenwart von Kaliumcarbonat das N-(4-Acetaminophenyl)-N'-allyl-N'-methyl-acetamidin.

In entsprechender Arbeitsweise erhält man:

N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-crotyl-acetamidin,
 N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-methallyl-acetamidin,
 N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-propinyl-acetamidin,
 N-(4-Acetaminophenyl)-N'-methyl-N'-butinyl-(2)-acetamidin,
 N-(4-Propionaminophenyl)-N'-methyl-N'-allyl-acetamidin,
 N-(4-Propionaminophenyl)-N'-methyl-N'-crotyl-acetamidin,
 N-(4-Propionaminophenyl)-N'-äthyl-N'-allyl-acetamidin,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N'-allyl-acetamidin,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-methyl-N-butinyl-(2)-acetamidin,
 N-(4-Carbäthoxyaminophenyl)-N'-äthyl-N'-allyl-acetamidin
 N-(4-Methylsulfonylaminophenyl)-N'-methyl-N'-allyl-acetamidin,
 N-(4-Methylsulfonylaminophenyl)-N'-methyl-N'-crotyl-acetamidin,
 N-(4-Methylsulfonylaminophenyl)-N'-methyl-N'-propinyl-acetamidin,
 N-(4-Äthylsulfonylaminophenyl)-N'-methyl-N'-allyl-acetamidin.

Beispiel 22:Le A 13 037

- 42 -

109852/1918

Nach der in Beispiel 12 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 17,7 g N-(4-Aminophenyl)-N'.N'-dimethylacetamidin und 15,7 g 2-Furancarbonsäurechlorid in Äthanol, 27,7 g N-[4-(2-Furylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin-hydrochlorid, F. 270 - 272°.

In entsprechender Weise erhält man:

N-[4-(5-Methylisoxazolylcarbonyl)-{3}-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin, Hydrochlorid, F. 308 - 309°, Zers.

N-[4-(2-Pyridylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(3-Pyridylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(4-Pyridylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(2-Thienylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(2-Furfurylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(2-Indolylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(2-Thianaphthylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,

N-[4-(3-Indolylacetyl)aminophenyl]-N'.N'-dimethylacetamidin,

N-[4-(3-Chinolylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(2-Phenothiazinylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(2-Thienylacetyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(3-Pyrazolylcarbonyl)-aminophenyl]-N'.N'-dimethyl-acetamidin,

N-[4-(4-Methyl-3-pyrazolylcarbonyl)aminophenyl]-N',N'-
dimethyl-acetamidin,

N-[4-(2-Imidazolylcarbonyl)-aminophenyl]-N',N'-dimethyl-
acetamidin,

N-[4-Pyrazinylcarbonyl-aminophenyl]-N',N'-dimethyl-acet-
amidin,

N-[4-(4-Pyrimidinylcarbonyl)-aminophenyl]-N',N'-dimethyl-
acetamidin,

N-[4-(5-Thiazolylcarbonyl)-aminophenyl]-N',N'-dimethyl-
acetamidin.

Le A 13 037

- 44 -

109852/1918

Wie bereits erwähnt sind die neuen Verbindungen hervorragend zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere von Helminthen, geeignet.

Es muß als ausgesprochen überraschend und als nicht-voraussehbar angesehen werden, daß durch die Einführung einer Acylamino- oder einer Sulfonylaminogruppe in den Phenylkern der N-Phenylacetamide eine hohe anthelminthische Aktivität auftritt. Weiterhin wirken die Verbindungen wesentlich besser als andere bekannte Anthelmintica mit gleicher Wirkungsrichtung wie beispielsweise Bepheniumhydroxynaphthoate, Phenylen-diisothiocyanat-(1,4), Perchloräthylen, Thiabendazole und Parabendazole. Besonders sei hervorgehoben, daß bei einer einmaligen Dosierung hervorragende Ergebnisse erzielt werden.

Die Bereitstellung der neuen Verbindungen ermöglicht eine wesentliche Bereicherung des Arzneimittelschatzes.

Im einzelnen zeigen die erfindungsgemäß dargestellten Verbindungen beispielsweise eine überraschend gute und breite Wirkung gegen folgende Helminthen (Nematoden und Cestoden):

I. Nematoden

1. *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* und *Bunostomum trigonocephalum* (Hakenwürmer) aus der Familie der Ancylostomatidae;
2. *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia punctata*, *Ostertagia circumcincta*, *Nippostrongylus muris* und *Nematospiroides dubius* (Magen-

Le A 13 037

- 45 -

und Dünndarmwürmer) aus der Familie der Trichostrongylidae;

3. Oesophagostomum columbianum und Chabertia ovina (Dickdarmwürmer) aus der Familie der Strongylidae;
4. Strongyloides ratti (Zwegfadenwürmer) aus der Familie der Phabditidae;
5. Toxocara canis, Toxascaris leonina und Ascaris suum-Larven (Spulwürmer) aus der Familie der Ascarididae.
6. Aspicularis tetraptera (Madenwürmer) aus der Familie der Oxyuridae;
7. Heterakis spumosa aus der Familie der Heterakidae.

II. Cestoden.

1. Hymenolepis nana und Hymenolepis microstoma (Bandwürmer) aus der Superfamilie der Taenioidea.

Die Wirkung wurde im Tierversuch nach oraler und parenteraler Applikation bei stark mit Parasiten befallenen Versuchstieren geprüft. Die angewendeten Dosierungen wurden sehr gut von den Versuchstieren vertragen. Sogar bei dem 10- bis 100-fachen der therapeutisch notwendigen Dosierung überlebten die Versuchstiere die Behandlungen.

Die unerwartete Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber bekannten Verbindungen sowie die hervorragende Wirkung gegen eine Vielzahl von Parasiten geht aus den Testbeispielen A bis G (Tabellen 1 - 7) hervor.

Beispiel A.Hakenwurm-Test / Hund.

Experimentell mit Ancylostome caninum infizierte Hunde wurden nach Ablauf der Praepatenzzeit der Parasiten behandelt.

Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff oder 10%ig in Milchsäure gelöst in Gelatinekapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die nach der Behandlung abgetriebenen und im Versuchstier verbliebenen Würmer nach Sektion zählt und den Prozentsatz der abgetriebenen Würmer errechnet.

Geprüfte Wirkstoffe, angewandte Dosierungen und Wirkung sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1: Hakenwurm-Test / Hund.

Wirkstoffe	Dosis mg/kg	Wirkung in %
bekannte Stoffe:		
$\text{CH}_3\text{-CO-NH-}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{-N=CH-N}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	50	0
$\text{Cl-}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{-N=C}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}\text{-N}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	25	0
$\text{Cl-C}\begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{matrix}\text{=C}\begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{matrix}\text{-Cl}$	300	82

Fortsetzung Tabelle 1:

48

Wirkstoffe	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\text{S}=\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}=\text{S}$	50	51
$\left[\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \right]^+ \quad *)$	60	46
$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{COO}^-$	100	65
$\text{n-H}_9\text{C}_4-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3 \quad **)$	100	77
	200	93
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{N}-\text{C}_4\text{H}_3\text{NS}$	100	0
erfindungsgemäße Stoffe:		
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	5	88
	10	85
	25	100
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	2.5	98
	5.0	98
	10.0	100

*) Lit.: Rawes, D.A. (1961): The Activity of Bephenium Hydroxynaphthoate Against Hookworms in the Dog. Vet. Rec. 73 (16), 390-392

**) Lit.: Theodorides, V.J. and M. Laderman (1968): Parbendazole in Treatment of Intestinal Nematodes of Dogs and Monkeys. Vet.Med. 63 (10), 985.

Fortsetzung Tabelle 1:

49

Wirkstoffe	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\text{H}_9\text{C}_4\text{OOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	5 10	60 95
$\text{H}_3\text{COC}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	5 10	64 100
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OC}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	25	92
$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	5 10 25	65 77 100
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	10	84
$\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	25	80
$\text{C}_2\text{H}_5-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	10 25	47 100
$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{H}_2\text{COOC}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	5	76

Le A 13 037

- 49 -

Fortsetzung Tabelle 1:

Wirkstoffe	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OOC-NH-}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{-N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	10	82
$\text{H}_3\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{OOC-NH-}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{-N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	10	63
$\text{O}=\text{C-NH-}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{-N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	5	100
$\text{F}_3\text{C-OC-NH-}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{-N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	10	100
$\text{furan-2-yl-CO-NH-}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{-N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	25	98
$\text{H}_3\text{C-furan-2-yl-CO-NH-}\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle\text{-N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	10	100
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC-NH-}\langle\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}\rangle\text{-N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	10	96
<u>Le A 13 037</u>		

Beispiel B.Hakenwurm-Test / Hund.

Experimentell mit Uncinaria stenocephala infizierte Hunde wurden nach Ablauf der Praepatenzzeit der Parasiten behandelt.

Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff oder 10%ig in Milchsäure gelöst in Gelatinekapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die nach der Behandlung abgetriebenen und im Versuchstier verbliebenen Würmer nach Sektion zählt und den Prozentsatz der abgetriebenen Würmer errechnet.

Geprüfte Wirkstoffe, angewandte Dosierungen und Wirkung sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 2: Hakenwurm-Test / Hund.

Wirkstoffe	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	10	92
	5	92
<hr/>		
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	5	99
	2.5	42
<hr/>		
$\text{H}_9\text{C}_4\text{OOC-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	10	89
<hr/>		

Beispiel C.Hakenwurmtest / Hund.

Experimentell mit Ancylostoma caninum infizierte Hunde wurden nach Ablauf der Praepatenzzeit der Parasiten behandelt.

Die Wirkstoffmenge wurde als 1%ige Lösung in Aqua dest. subkutan appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die nach der Behandlung abgetriebenen und im Versuchstier verbliebenen Würmer nach der Sektion zählt und den Prozentsatz der abgetriebenen Würmer errechnet.

Geprüfte Wirkstoffe, angewandte Dosierungen und Wirkung sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 3:Hakenwurm-Test / Hund.

Wirkstoff	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	5	99

Le A 13 037

- 52 -

109852/1918

Beispiel D.Hakenwurm-Test / Schaf

Experimentell mit Bunostomum trigonocephalum infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Praepatenzzeit der Parasiten behandelt.

Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff in Gelatine-kapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die nach der Behandlung abgetriebenen und die in den Versuchstieren verbliebenen Würmer nach Sektion zählt und den Prozentsatz der abgetriebenen Würmer errechnet.

Geprüfte Wirkstoffe, angewandte Dosierungen und Wirkung sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 4: Hakenwurm-Test / Schaf

Wirkstoff	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1,0	95
	2.5	98
	5.0	100
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	1.0	92
	5.0	98
$\text{H}_3\text{COOC-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	10	100

Beispiel E.

54

Magen- und Darmwurm-Test / Schaf.

Experimentell mit Haemonchus contortus bzw. Trichostrongylus colubriformis infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit der Parasiten behandelt.

Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff in Gelatine-kapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren können (Dosis effectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und niedrigst wirksame Dosierungen (dosis effectiva minima) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 5: Magen-Darmwurm-Test / Schaf.

Wirkstoff	Parasit	Dos. effectiva min. mg/kg
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Haemonchus contortus	10
	Trichostr. colubriformis	25

Le A 13 037

- 54 -

109852/1918

Beispiel F.Dickdarmwurm-Test / Schaf.

Experimentell mit Oesophagostomum columbianum infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Praepatenzzeit der Parasiten behandelt.

Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff in Gelatine-kapseln per os appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die nach der Behandlung abgetriebenen und die in den Versuchstieren verbliebenen Würmer nach Sektion zählt und den Prozentsatz der abgetriebenen Würmer errechnet.

Geprüfte Wirkstoffe, angewandte Dosierungen und die Wirkung sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 6: Dickdarmwurm-Test / Schaf.

Wirkstoffe	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1.0 5.0 10.0	65 100 100
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	1.0	76

56

Beispiel G.Spulwurm-Test / Hund.

Natürlich mit Toxocara canis bzw. Toxascaris leonina infizierte Hunde wurden oral behandelt.

Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff oder 10 % in Milchsäure gelöst in Gelatinekapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die nach der Behandlung abgetriebenen und in den Versuchstieren verbliebenen Würmer nach Sektion zählt und den Prozentsatz der abgetriebenen Würmer errechnet.

Geprüfte Wirkstoffe, angewandte Dosierungen und Wirkung sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 7: Spulwurm-Test / Hund.

Wirkstoffe	Parasit	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	Toxocara	10	86
$\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	Toxocara	2.5	100
	Toxascaris	5.0	83
$\text{H}_9\text{C}_4\text{OOC-NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	Toxocara	5	100
		25	100

Le A 13 037

- 56 -

109852/1918

57

Fortsetzung Tabelle 7:

Wirkstoffe	Parasit	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	Toxascaris	10	75
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	Toxascaris	25	98
$\text{H}_5\text{C}_2-\text{SO}_2-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	Toxocara	25	100
$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{OOC}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Toxocara	10	100
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OOC}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	Toxocara Toxascaris	10 5	100 75
$\text{H}_3\text{C}-\text{HC}(\text{H}_3)-\text{CO}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	Toxocara	25	100
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	Toxascaris	25	98

Fortsetzung Tabelle 7:

Wirkstoffe	Parasit	Dosis mg/kg	Wirkung in %
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array} \cdot \text{HCl}$	Toxocara	25	100
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{CO}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	Toxocara	10	100
$\text{H}_3\text{C}-\text{OC}-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Toxocara	10	83

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,1 bis etwa 50 mg der neuen Verbindungen je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch auf Grund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Fall der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Human- und Veterinärmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten auch die weiteren obigen Ausführungen.

Die neuen Verbindungen können entweder als solche oder aber in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern zur Anwendung gelangen. Als Darreichungsformen in Kombination mit verschiedenen inerten Trägern kommen Tabletten, Kapseln, Granulate, wäßrige Suspensionen, injizierbare Lösungen, Emulsionen und Suspensionen, Elixiere, Sirup, Pasten und dergleichen in Betracht. Derartige Träger umfassen feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, ein steriles, wäßriges Medium sowie verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel und dergleichen. Selbstverständlich können die für eine orale Verabreichung in Betracht kommenden Tabletten und dergleichen mit Süßstoffzusatz und ähnlichem versehen werden. Die therapeutisch wirksame Verbindung soll im vorgenannten Fall in einer Konzentration von etwa 0.5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein. d.h.

Le A 13 037

-59-

in Mengen, die ausreichend sind, um den obengenannten Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt, z.B. durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielhaft aufgeführt:

Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z.B. Äthylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol) und Wasser; feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talku, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker); Emulgiermittel, wie nichtionogene und anionische Emulgatoren (z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyäthylen-Fettalkohol-Äther, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im

Fälle wäßriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbessern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Wirkstoffe können in Kapseln, Tabletten, Pastillen, Dragees, Ampullen usw. auch in Form von Dosierungseinheiten enthalten sein, wobei jede Dosierungseinheit so angepaßt ist, daß sie eine einzelne Dosis des aktiven Bestandteiles liefert.

Die neuen Verbindungen können in den Formulierungen auch in Mischungen mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen.

Die Applikation erfolgt vorzugsweise oral, eine parenterale, insbesondere subkutane Gabe ist jedoch ebenfalls möglich.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,1 mg bis 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch auf Grund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Fall der

Applikation größerer Mengen kann es empfehlenwert sein, sie in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Human- und Veterinärmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten auch die weiteren obigen Ausführungen.

Die anmeldungsgemäße Verbindung kann entweder als solche oder aber in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern zur Anwendung gelangen. Als Darreichungsformen in Kombination mit verschiedenen inerten Trägern kommen Tabletten, Kapseln, Puder, Granulate, Sprays, wäßrige Suspensionen, injizierbare Lösungen, Emulsionen und Suspensionen, Elixiere, Sirup, Pasten und dergleichen in Betracht. Derartige Träger umfassen feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, ein steriles, wäßriges Medium sowie verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel und dergleichen. Selbstverständlich können die für eine orale Verabreichung in Betracht kommenden Tabletten und dergleichen mit Süßstoffzusatz und ähnlichem versehen werden. Die therapeutisch wirksame Verbindung soll im vorgenannten Fall in einer Konzentration von etwa 0.1 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den obengenannten Dosierungsspielraum zu erreichen.

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zu sammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke und dergleichen und Bindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, kann der Wirkstoff mit verschiedenen Geschmacksaufbessern, Farbstoffen, Emulgier- und/oder

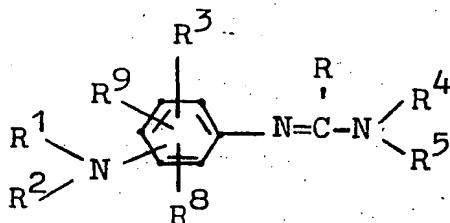
zusammen mit Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Äthanol, Propylenglycol, Glyzerin und ähnlichen derartigen Verbindungen bzw. Kombinationen Verwendung finden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe in Sesam- oder Erdnußöl oder in wäßrigem Propylenglycol oder N,N-Dimethylformamid etc. eingesetzt werden.

Der anmeldungsgemäße Wirkstoff kann in den Formulierungen auch in Mischungen mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen.

Patentansprüche:

1) Aminophenylamidine der allgemeinen Formel



worin

R für eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe oder eine Cycloalkylgruppe steht und

R¹ für Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe steht und

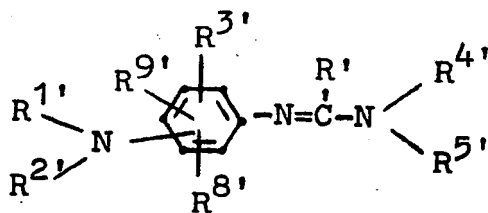
R² für eine -COR⁶-Gruppe oder eine -SO₂R⁷-Gruppe steht,

worin

R⁶ Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkyloxy-, Alkenyloxy-, Alkynyloxy-, Alkoxyalkyloxy- oder Alkoxyalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituierte Cycloalkylgruppe, die gegebenenfalls eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann, eine Cycloalkylalkyl-, eine Benzocycloalkylalkyl-, eine Tetrahydrofuryl-, eine Tetrahydrofurfuryl- oder eine Tetrahydropyranylgruppe, die durch Alkylgruppen substituiert sein können, eine Trifluormethylgruppe, eine Alkylgruppe, die durch Halogen-, Cyan-, Hydroxy-, Acyloxy-, Alkoxy- oder die Oxogruppe substituiert ist, eine Carbalkoxyalkylgruppe, eine Cycloalkyl-alkoxygruppe, eine Cycloalkoxy-, eine Tetrahydrofurylalkoxygruppe, eine Phenylalkoxy-, eine Phenoxyalkoxy-, eine Phenoxy-, eine Phenylalkyl-, eine Phenyl-, eine Phenylalkenyl- oder eine Naphthylgruppe, in denen der aromatische Ring gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Acyloxy-,

Nitro-, Chlor-, Brom-, Fluor-, Trifluormethyl-, Cyan-, Carbäthoxy-, Alkylsulfonyl-, Acylamino- oder Alkylsulfonylaminoreste substituiert sein kann, oder ein heteroaromatisches Ringsystem, das gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiert sein kann oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituiertes Furylalkyl, Thienylalkyl, Indolylalkyl, Furylalkyloxy oder Thienylalkyloxy, eine Phenylalkylgruppe, deren Alkylteil durch eine Hydroxy-, Acyloxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist, und
 R^7 eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine Cycloalkyl- oder eine Cycloalkyl-alkylgruppe bedeuten, und
 R^3, R^8, R^9 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkoxygruppen, Halogen, Cyan- oder Trifluormethylgruppen stehen und
 R^4 für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-Alkenyl-, Alkynyl- oder Alkoxygruppe steht und
 R^5 für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, eine Cycloalkylgruppe steht, und wobei R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Aminstickstoffatom einen heterocyclischen Ring bilden können, der durch weitere Heteroatome oder Heterogruppen unterbrochen sein kann und deren Salze.

2) Aminophenylamidine der allgemeinen Formel



worin

R' für eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen steht und
 $R^{1'}$ für Wasserstoff oder die Methylgruppe steht und

$R^{2'}$ eine $-\text{COR}^{6'}$ -gruppe oder eine $-\text{SO}_2\text{R}^{7'}$ -gruppe, wobei
 $R^{6'}$ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes
 gegebenenfalls eine Doppelbindung enthaltendes und
 gegebenenfalls durch eine CF_3 -Gruppe oder eine
 Methoxygruppe substituiertes Alkyl mit 1 bis 3
 Kohlenstoffatomen oder für Cycloalkyl mit 3 oder 5
 Kohlenstoffatomen, oder für den Furyl- oder den
 5-Methylisoxazolyrest oder für den Phenylrest oder
 für einen gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe
 substituierten und gegebenenfalls eine Dreifach-
 bindung enthaltenden Alkyloxyrest mit 1 bis 4
 Kohlenstoffatomen steht und

$R^{7'}$ für eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen
 steht,

bedeutet und

$R^{3'}$ für Wasserstoff steht und

$R^{8'}$ für Wasserstoff oder Chlor steht und

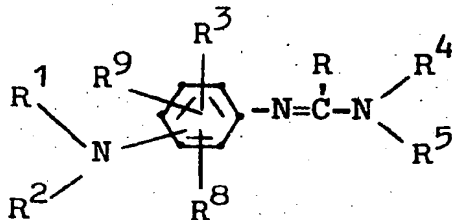
$R^{4'}$ für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 oder 2
 Kohlenstoffatomen steht und

$R^{5'}$ für eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder
 die Methoxygruppe steht und

$R^{4'}$ und $R^{5'}$ zusammen mit dem Aminstickstoffatom einen
 Piperidinring bilden können,

sowie deren Salze mit physiologisch verträglich Säuren.

3) Verfahren zur Herstellung neuer Aminophenylamide der allgemeinen Formel



worin

R für eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenyl-
 gruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe
 oder eine Cycloalkylgruppe steht und

R¹ für Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe steht und

R² für eine -COR⁶-Gruppe oder eine -SO₂R⁷-Gruppe steht, worin

R⁶ Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkyloxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Alkoxyalkyloxy- oder Alkoxyalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituierte Cycloalkylgruppe, die gegebenenfalls eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann, eine Cycloalkylalkyl-, eine Benzoxycycloalkylalkyl-, eine Tetrahydrofurfuryl-, eine Tetrahydrofurfuryl- oder eine Tetrahydropyranylgruppe, die durch Alkylgruppen substituiert sein können, eine Trifluormethylgruppe, eine Alkylgruppe, die durch Halogen-, Cyan-, Hydroxy-, Acyloxy-, Alkoxy- oder die Oxogruppe substituiert ist, eine Carbalkoxyalkylgruppe, eine Cycloalkylalkoxygruppe, eine Cycloalkoxy-, eine Tetrahydrofurylalkoxygruppe, eine Phenylalkoxy-, eine Phenoxyalkoxy-, eine Phenoxy-, eine Phenylalkyl-, eine Phenyl-, eine Phenylalkenyl- oder eine Naphthylgruppe, in denen der aromatische Ring gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Acyloxy-, Nitro-, Chlor-, Brom-, Fluor-, Trifluormethyl-, Cyan-, Carbäthoxy-, Alkylsulfonyl-, Acylamino- oder Alkylsulfonylaminoreste substituiert sein kann, oder ein heteroaromatisches Ringsystem, das gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiert sein kann oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituiertes Furylalkyl, Thienylalkyl, Indolylalkyl, Furylalkyloxy oder Thienylalkyloxy, eine Phenylalkylgruppe, deren Alkylteil durch eine Hydroxy-, Acyloxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist, und

R⁷ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine Cycloalkyl- oder eine Cycloalkylalkylgruppe bedeuten und

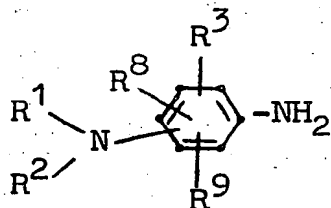
R^3 , R^8 , R^9 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkoxygruppen, Halogen, Cyan- oder Trifluormethylgruppen stehen und

R^4 für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl oder Alkoxygruppe steht und

R^5 für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, eine Cycloalkylgruppe steht und wobei R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Aminstickstoffatom einen heterocyclischen Ring bilden können, der durch weitere Heteroatome oder Heterogruppen unterbrochen sein kann

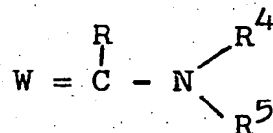
und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) Anilinderivate der allgemeinen Formel



in der

R^1 , R^2 , R^3 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel



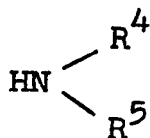
in der

W Sauerstoff oder Schwefel und R , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

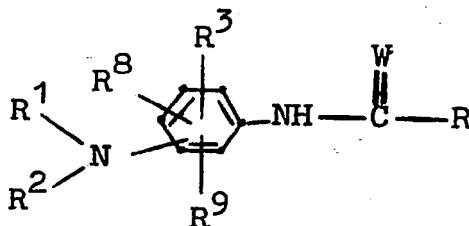
oder deren Salze oder deren reaktionsfähige Derivate, gegebenenfalls in Anwesenheit von Kondensationsmitteln und gegebenenfalls in Anwesenheit von inerten Lösungsmitteln, umgesetzt und die Reaktionsprodukte in Form ihrer Salze oder in Form ihrer Basen isoliert und sie gegebenenfalls dann in bekannter Weise in andere beliebige Salze überführt, oder

69

(b) Amine der allgemeinen Formel

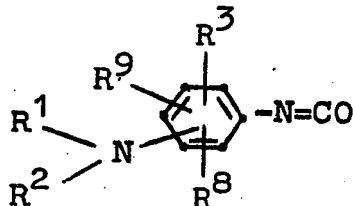


in der R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung besitzen,
mit Aniliden der allgemeinen Formel

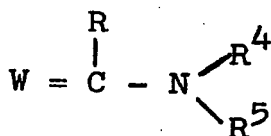


in der W, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^8 und R^9 die oben angegebene
Bedeutung besitzen,
oder deren Salze oder deren reaktionsfähige Derivate
gegebenenfalls in Anwesenheit von Lösungsmitteln und
gegebenenfalls in Gegenwart von Kondensationsmitteln
umsetzt, oder

(c) Arylisocyanate der allgemeinen Formel



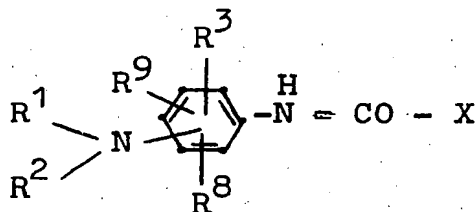
in der R^1 , R^2 , R^3 , R^8 und R^9 die oben angegebene
Bedeutung besitzen,
mit Amiden der allgemeinen Formel



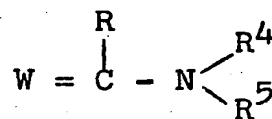
worin W, R, R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung
besitzen,
erhitzt oder

70

(d) Verbindungen der allgemeinen Formel

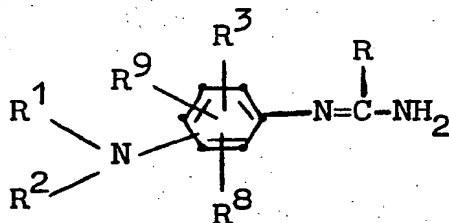


worin R^1 , R^2 , R^3 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung besitzen und X für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom steht,
mit Amiden der allgemeinen Formel



in der W, R, R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,
erhitzt oder

(e) Phenylamidine der allgemeinen Formel



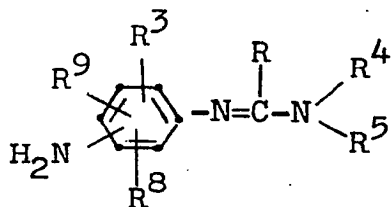
in der R, R^1 , R^2 , R^3 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung besitzen,
mit alkylierenden Mitteln der allgemeinen Formel



in der R^{10} Alkyl oder Alkenyl und B eine reaktive Estergruppe bedeuten,
behandelt oder

71

(f) Aminophenylamidine der allgemeinen Formel



in der R, R³, R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen

mit acylierenden oder sulfonylierenden Agentien der allgemeinen Formel

Y - Z

worin Z für die -COR⁶- oder die -SO₂R⁷-Gruppe, in denen R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung besitzen, steht und Y eine reaktive Säuregruppe bedeutet,

gegebenenfalls in Anwesenheit eines Lösungsmittels und gegebenenfalls in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels behandelt,

und aus den nach diesen Verfahren erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls das Salz herstellt.

- 4) Chemotherapeutische Mittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1.
- 5) Chemotherapeutische Mittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 2.
- 6) Verfahren zur Herstellung chemotherapeutischer Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 1 als Wirkstoff verwendet.
- 7) Verfahren zur Herstellung chemotherapeutischer Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 2 als Wirkstoff verwendet.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)